Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

Pathogenese und Probleme des Stoffwechsels bei der Dystrophia musculorum progressiva ERB!

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von:
Gerhard Scheurer
Nürnberg

1964

D 29

1964 F 143

Dekan: Professor Theissing – i. V. Professor Windorfer

1. Prüfer: Professor Heim

2. Prüfer: Professor Henning

3. Prüfer: Professor Windorfer i. V. von Professor Theissing

Tag der mündlichen Prüfung: 3. 3. 1964

DIE MEDIZINISCHE WELT

Ärztliche Wochenschrift begründet von Franz Volhard

Schriftleitung: Doz. Dr. E. Volhard · Doz. Dr. P. Matis · Dr. F. Knüchel

F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart

Sonderdruck 14. November 1964 · Nr. 46

Pathogenese und Probleme des Stoffwechsels bei der Dystrophia musculorum progressiva ERB

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

L. Zicha, G. Scheurer und J. Braunhofer

Die Vielzahl pathologisch veränderter Stoffwechselprozesse hat bei der Dystrophia musculorum progressiva ERB (DMP) neben den bekannten fermentativen Störungen, sowie Vitamin-E-Mangel und genetisch verankerten Fehlsteuerungen, auch eine Beteiligung endokriner Faktoren vermuten lassen. Obwohl eine Störung der Schilddrüsenfunktion bei der DMP, ebenso bei der Dystrophia myotonica, offenbar fehlt (40), wird die myotonische Dystrophie im Gegensatz zur DMP wegen der sehr häufig beobachteten Hodenatrophie (42, 43) auch heute noch zu den Endokrinopathien gezählt. Insbesondere werden Zusammenhänge mit dem Endokrinium auch auf Grund der Beobachtungstatsache vermutet, daß bei einer Reihe von Endokrinopathien, wie etwa bei

Für Literaturangaben:

Med. Welt 1964: 2477—2482

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

eunuchoiden Wachstumsstörungen u. a. m., die Kreatinelimination im Harn pathologisch verändert ist. Im gleichen Sinne sprechen auch die geschlechtsspezifischen quantitativen Unterschiede des Kreatin-Kreatininstoffwechsels (11).

Zweifelsohne steht jedoch klinisch wie tierexperimentell bei derartigen hereditär-degenerativen Muskelerkrankungen eine Zellpermeabilitätsstörung im Vordergrund. Die Muskelzellmembranen bestehen nach den Untersuchungen von Kono und Colowick (37) aus Kollagen. Erheblich gereinigte Präparate dieser Membranen vermögen bemerkenswerterweise weder Insulin noch D-Galaktose zu binden.

Diese Permeabilitätsstörung der Muskelzelle mit Verminderung bestimmter intrazellulärer Enzyme, wie etwa der Aldolasen und Transaminasen bei gleichzeitiger Vermehrung dieser Fermente im Serum, wurde vor allem von Colombo und Richterich (15), Dreyfus und Schapira (22) auf eine primäre Fermentstoffwechselstörung zurückgeführt.

Dabei bestehen gewisse Unterschiede bei den einzelnen degenerativen Muskelerkrankungen (41). Im Vergleich zur DMP findet man z. B. bei der myotonischen Dystrophie, die im übrigen dominant vererbt wird (76), zwar auch eine erhöhte Aldolaseaktivität im Serum mit Abnahme der GOT, jedoch bleiben GPT, LDH und MDH im Bereich der Norm. Auch elektromyographisch zeigen sich deutliche Unterschiede innerhalb dieser Gruppe degenerativer Muskelerkrankungen. So finden sich typische „myotonische" Reizantworten mit pathologischer Einstichaktivität, sowie Entladungsschwärme lediglich bei der Thomsenschen Myotonia congenita und bei der Curschmannschen Myotonia dystrophica. Letztere bietet außerdem die von der DMP her bekannten verkürzten sog. dystrophischen Potentiale. Die erwähnten Unterschiede im Elektromyogramm weisen auf Membranpotentialänderungen hin, wie sie bei Störungen des Elektrolytgleichgewichtes, insbesondere des Kaliumhaushaltes vor-

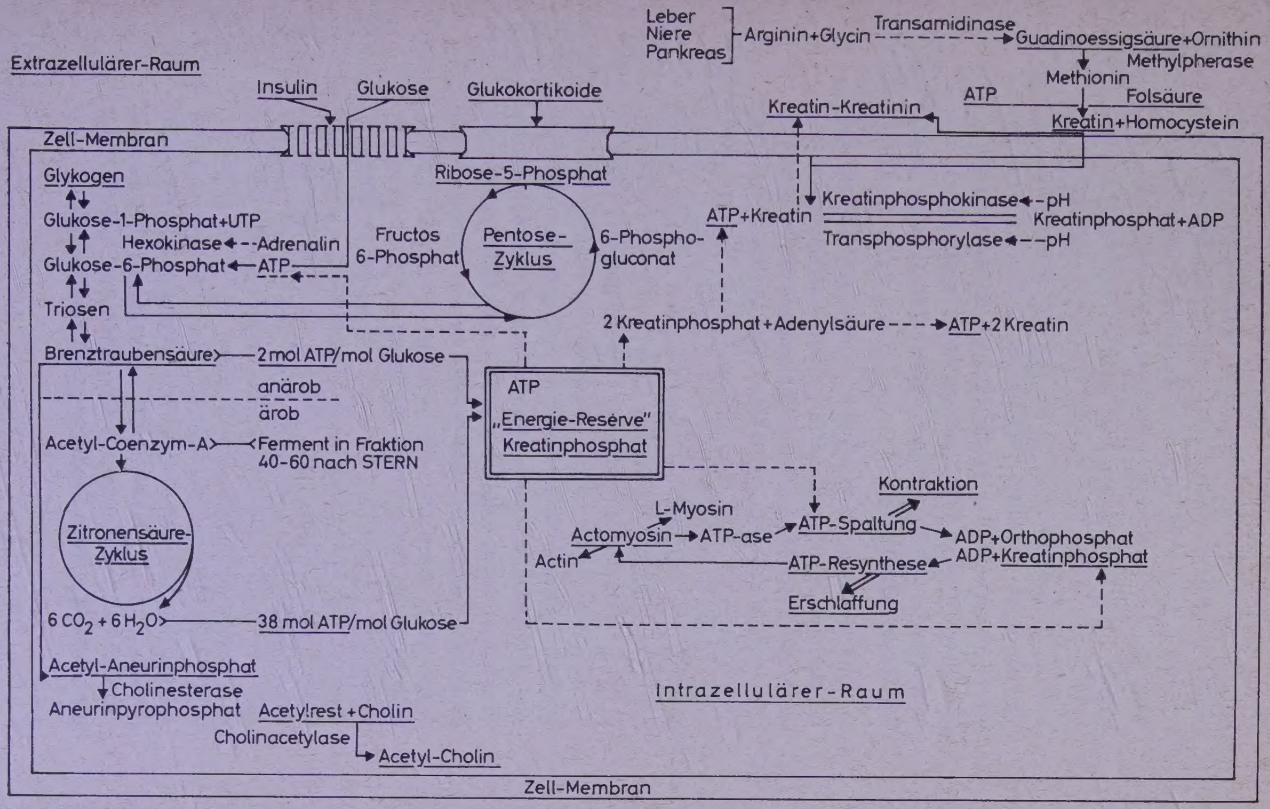
kommen (45, 56). Derartige Befunde sprechen damit ebenso wie die erhöhten Fermentaktivitäten im Serum für eine Permeabilitätsstörung im Bereich des Muskels.

Nach neueren Untersuchungen von Richterich und Mitarb. (59) gelang ferner der Nachweis, daß bei Patienten mit DMP die LDH-Aktivität im Bereich der Alpha-1- und Alpha-2-Globuline ansteigt, während sie in den anderen Proteinfraktionen unverändert bleibt. Nach Untersuchungen von AEB, sowie anderen Autoren (1, 47, 68) konnten außerdem Unterschiede bzgl. der Enzymwerte bei den drei Formen der DMP festgestellt werden. Die allgemeine energetische Muskelstoffwechselstörung bei der DMP wird nun letzten Endes auf eine Fermententgleisung im Bereich der Enzyme des Energiehaushaltes zurückgeführt, wobei, wie im einzelnen noch auszuführen bleibt, etwaige Permeabilitätseffekte als sekundär zu werten sind. Eine aktivierte Dephosphorylase im Muskelbindegewebe soll hierbei vermehrt Phosphorsäurereste aus energetischen Verbindungen, z. B. aus Phosphokreatin, DPN, TPN und auch anderen Energiedepots abspalten (10). Eine Verminderung energiereicher Phosphatverbindungen führt jedoch zu einer Erkrankung der Zelle mit Zellstoffwechselstörung, gesteigerter Permeabilität und Gewebsuntergang. Gleichzeitig kommt es im Rahmen derartig gestörter, energetischer Prozesse zu einer Veränderung im Ablauf des Kreatin-Kreatininstoffwechsels. Lange Zeit herrschte Ungewißheit darüber, ob diese Kreatinstoffwechselstörung bei der DMP Ursache oder lediglich ein Begleitsymptom dieser Krankheit darstellt. Die vermehrte Kreatinelimination im Harn dieser Patienten, ebenso bei muskeldystrophischen Mäusen (26, 66) regte immer wieder neue Untersuchungen über die Ursache dieses Befundes an. Hierbei gelang der Nachweis, daß die Kreatinsynthese, die vorwiegend in der Leber und

Niere, nach Walker (74, 75) zu einem geringen Teil auch im Pankreas stattfinden kann, bei der DMP nicht verändert ist (11). Somit müßte die Störung im Kreatinstoffwechsel in einem späteren metabolischen Stadium zu erwarten sein. Durch Versuche mit d-l-Alpha-Guanidinopropionsäure wurde u. a. versucht, künstlich derartige metabolische Fehlleistungen hervorzurufen.

So gelang es Fitsch (24), bei Ratten das Krankheitsbild einer Myopathie auszulösen, das einer nutritiven Muskeldystrophie durch Vitamin-E-Mangel, klinisch wie stoffwechselmäßig, sehr ähnlich ist. Der Autor verabreichte ein Analogon des Kreatin, die d-l-Alpha-Guanidinoproprionsäure (Alacreatin), wobei das bereits erwähnte Krankheitsbild nach einer Behandlungsdauer von etwa 6 Wochen ausgelöst werden konnte. Dies wird auf einen spezifischen Defekt des Kreatinmetabolismus zurückgeführt. Als Argument hierfür wird auch die erhöhte Transamidinase-Aktivität bei Mäusen mit hereditärer Muskeldystrophie angegeben. Goleman (14) konnte auch Beziehungen zwischen Kreatingehalt der Nahrung und der Transamidinase feststellen. Verabreichung einer kreatininhaltigen Diät verminderte die Transamidinase-Aktivität, während Glycin in größeren Mengen die Transamidinase-Aktivität wieder normalisierte.

Die Phosphorylierung von Kreatin geschieht mit Hilfe von 1,3-Diphosphoglycerin unter Anwesenheit geringer Mengen von ADP und ATP (17, 49). Phosphoenolpyruvat (PEP) benötigt dagegen ADP zur Phosphorylierung, die allerdings durch DPN ersetzt werden kann. Die Bildung von Kreatinphosphat durch PEP setzt außerdem die Anwesenheit eines Nukleotids voraus. Das Ferment Apyrase inaktiviert das ADP, vermag jedoch nicht die Transphosphorylierung durch DPN zu beeinflussen. ADP und DPN verhalten sich hierbei unterschiedlich. Die ADP ist lediglich als ADP-Ribose bei der Transphosphory-


Leber
Niere
Pankreas
Arginin+Glycin
Transamidinase
Guadinoessigsäure+Ornithin
Methylpherase
Methionin
ATP
Folsäure
Kreatin+Homocystein
Kreatin-Kreatinin
Extrazellulärer-Raum
Insulin
Glukose
Glukokortikoide
Zell-Membran
Glykogen
Ribose-5-Phosphat
Glukose-1-Phosphat+UTP
Hexokinase
Adrenalin
Glukose-6-Phosphat
ATP
Fructos
6-Phosphat
Pentose-
Zyklus
6-Phospho-
gluconat
ATP+Kreatin
Kreatinphosphokinase
pH
Kreatinphosphat+ADP
Transphosphorylase
pH
Triosen
2 Kreatinphosphat+Adenylsäure
ATP+2 Kreatin
Brenztraubensäure
2 mol ATP/mol Glukose
anärob
ärob
ATP
„Energie-Reserve"
Kreatinphosphat
Acetyl-Coenzym-A
Ferment in Fraktion
40-60 nach STERN
Kontraktion
L-Myosin
Actomyosin
ATP-ase
ATP-Spaltung
ADP+Orthophosphat
Actin
ATP-Resynthese
ADP+Kreatinphosphat
Zitronensäure-
Zyklus
Erschlaffung
6 CO_2 + 6 H_2O
38 mol ATP/mol Glukose
Acetyl-Aneurinphosphat
Cholinesterase
Aneurinpyrophosphat
Acetylrest+Cholin
Cholinacetylase
Acetyl-Cholin
Intrazellulärer-Raum
Zell-Membran

lierung wirksam (80). Inwieweit auch beim menschlichen Skelettmuskel ein DPN-spaltendes Enzym vorhanden ist, muß allerdings ebenso wie die Frage der Aktivierung von Dephosphorylierungsprozessen im Rahmen des Zelluntergangs noch offen bleiben. Insbesondere ist die bereits vorgenannte Dephosphorylase biochemisch noch nicht genauer definiert. Die pathologisch erhöhte Dephosphorylierung vermag im übrigen eine Erklärung für die Auslösung eines Circulus vitiosus darzustellen, wobei über einen verminderten Glukoseabbau gleichzeitig die ADP-Synthese gehemmt wird.

Bei dystrophischen Mäusen wurde ein Anstieg des Azetoazetats beobachtet. Das Enzym, welches normalerweise aktives Azetat abbaut und das bei der Azetatfraktionierung nach Stern und Mitarb. (65) in den Fraktionen 40—60 vorliegt, fehlt bei dystrophischen Mäusen, oder seine Aktivität ist zumindest stark herabgesetzt. Dieser Enzymmangel besteht bei dystrophischen Mäusen schon von Geburt an, denn es zeigen sich im Alter von 2 Wochen, d. h. zu einem Zeitpunkt zu dem bereits gesunde Muskelhomogenate Azetat metabolisieren, signifikante Unterschiede innerhalb einer kranken und gesunden Gruppe von Mäusen (32). Diese Befunde weisen darauf hin, daß bei diesem Modellfall der Abbau von Glukose bis zur Essigsäure nicht wesentlich gestört zu sein scheint. Allerdings sind bei dieser Minderverwertung des Azetats Störungen im Zitronensäurezyklus zu erwarten, wodurch schließlich die ATP-Synthese gehemmt und die Energiereserven der Muskulatur weiter vermindert würden. Die Phosphorylierungsprozesse, die mit Oxydationen im Zitronensäurezyklus gekoppelt sind, hängen im übrigen von pH, bestimmten Ionen, wie Mg, Ca, K, Mn und von Schwefelgruppen, den Dithiolen ab (2, 3, 4, 25, 47, 50, 51, 54, 57, 69, 79). Für die regulative Phosphorylierung spielen hierbei phosphorylierende Elektronentransportsysteme und eine bestimmte Proteinfraktion eine wesentliche Rolle. Das Elektronentransportsystem und das lösliche Protein werden durch Mg-Ionen gekoppelt (46).

Cohn und Hughes (12) konnten im übrigen feststellen, daß ADP und ATP, Komplexe mit bivalenten Metallionen eingehen. So bilden Mg-, Ca- und Zn-Ionen mit den Beta- und Gamma-Phosphatgruppen des ATP und den Alpha- sowie Beta-Phosphatgruppen des ADP, Komplexe. Kupferionen reagieren dagegen ausschließlich mit Alpha- und Beta-Phosphatgruppen; Mn-, Co-Ionen mit Alpha-, Beta- und Gamma-Gruppen des ATP.

Es ist offenbar möglich, daß ein erheblich gestörter Muskel andere Wege der Energiegewinnung zu erschließen sucht. Während uns bislang entsprechende Befunde bei der menschlichen DMP noch nicht bekannt sind, konnte bei Mäusen mit vererbter Muskeldystrophie eine Beeinflussung des Horecker-Dickenszyklus festgestellt werden. Damit könnte die Weichenstellung der zwei Glukoseabbauwege zwischen dem direkten oxydativen und dem glykolytischen Wege zu erklären sein. Bei einer Aktivitätssteigerung der 6-Phosphoglukonatdehydrogenase fand sich gleichzeitig eine Verminderung der Aktivität der Pentoseisomerase. Da der Pentosephosphatstoffwechsel mit der Desoxyribonukleinsäuresynthese gekoppelt ist, wobei Ribose-5-Phosphat zur Verfügung gestellt wird, muß angenommen werden, daß diese Stoffwechselvorgänge im dystrophischen Muskel rascher ablaufen. Die Spezifität dieser Befunde für den dystrophischen Muskel ist allerdings noch nicht gesichert. Nach neueren Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß der Uridin-Diphosphoglukoseweg auch für die Glykogensynthese im Muskel eine Rolle spielt (73). Der Glykogenabbau wird dagegen durch Phosphorylasen katalysiert. Die wichtige Rolle der Phosphorylase konnte insbesondere durch die Erkenntnisse eines bisher unbekannten Krankheitsbildes unterstrichen werden. Interessanterweise gelang vor kurzem die nosologische und biochemische Abgrenzung einer menschlichen

Myopathie, bei der die Muskulatur einen hohen Glykogengehalt bei sehr niedriger Phosphorylaseaktivität aufweist.

Nach Schmid und Hammaker (61) handelt es sich bei dieser von Mc. Ardle 1952 erstmals beschriebenen Erkrankung um einen einzelnen rezessiven, sehr seltenen autosomalen Gendefekt. Die Phosphorylasen konnten im übrigen von Yunis und Mitarb. (82) rein dargestellt und genauer spezifiziert werden. Die Phosphorylase-B enthält nach diesen Autoren zwei Mole Pyrodoxal-5-Phosphat/Mol Enzym, während Phosphorylase-A vier Mole dieses Coenzyms/Mol Enzym enthält.

Auf Einzelheiten des Glukosestoffwechsels kann in diesem Zusammenhang nicht eingegangen werden. Die beteiligten Systeme, insbesondere die große Anzahl der Zwischenprodukte des normalen Glukosestoffwechsels, scheinen noch nicht alle bekannt zu sein (20). So fehlen auch Paralleluntersuchungen z. B. des am Ribose-5-Phosphat und Hexose-6-Phosphatzyklus beteiligten Erythose-4-Phosphats bei der DMP.

Einen weiteren wichtigen Vorgang bei der Muskelkontraktion stellt das Gleichgewicht zwischen polymerisiertem und depolymerisiertem Myosin dar. Hierbei vermögen eine Reihe von Faktoren regulierend einzugreifen. Actomyosin, bestehend aus F-Actin und Myosin-A, ist bzgl. seiner Eigenschaften dem Myosin-B-Komplex, der zwei Myosin-A-Moleküle enthält, sehr ähnlich (70). Myosin-A-Moleküle können bei einem pH von weniger als 7,3 polymerisieren (55). Dagegen fördert ATP die Dissoziation (37, 33). Für die energetischen Prozesse im Muskel kommt dem Actin eine wesentliche Rolle zu. Isoliertes Actin enthält festgebundenes ADP, das sogar erst nach Denaturierung freigesetzt werden kann. Die Phosphorylierung zu ATP und damit die Überführung in eine höhere Energiestufe des an Myofibrillen gebundenen ADP findet in Anwesenheit von

Kreatinphosphat und ATP-Kreatintransphosphorylase statt, wobei Kreatin freigesetzt wird. Bei der Bindung des Substrats an das Enzym scheint den Mg-Ionen keine wesentliche Bedeutung zuzukommen (48). Das entstandene ATP wird dann allerdings durch die mit Hilfe von Mg-Ionen aktivierte ATP-ase der Myofibrillen hydrolysiert (79), bzw. führt es zu der bereits erwähnten Depolymerisierung des Myosin. Die Myosin-A-Triphosphatase wird insbesondere durch Ca- und Mg-Ionen aktiviert (10, 35, 71). Im alkalischen Milieu steigt die Aktivität des Enzyms (28). Die ATP-ase wird andererseits durch ADP gehemmt (52). Auch für diesen Effekt spielen Ca-Ionen eine wichtige Rolle.

Damit ist zu erwarten, daß bei einem ATP-Mangel Myosin **A** als Polymerisat vorliegt und für Stoffwechselprozesse des Muskels in Phasen der Kontraktion nicht mehr im reaktionsfähigen Zustand zur Verfügung steht. Hierbei kommt es zu einer Zunahme des mittleren Molekulargewichtes und der Viskosität des Myosin **A** (80).

Auch der Myosin-B-Stoffwechsel ist ionenabhängig (8, 31, 39). Ulbrecht und Mitarb. (72) konnten im übrigen feststellen, daß die erwähnte Polymerisationsfähigkeit und die Aktivierung der L-Myosin-ATP-ase als von einander unabhängige Prozesse ablaufen. Dubuisson (23) gelang der Nachweis eines weiteren am Muskelstoffwechsel bzw. bei der Muskelkontraktion beteiligten Protein, das er Kontraktin oder Gamma-Myosin nannte. Diese Proteinkomponente zeigt weder ATP-Aktivität, noch besteht eine Actinbindung. Kay und Pabst (34) nehmen auf Grund ihrer Untersuchungen an, daß dieses Protein ein Abbauprodukt myofibrillärer Eiweißkomplexe darstellt. Bei Vitamin-E-Mangel konnte es in größeren Mengen nachgewiesen werden. Offenbar widersteht es dem Abbau durch Trypsin mehr als andere der-

artige Komplexe. Seine Bedeutung im Muskelstoffwechsel und insbesondere bei der DMP ist noch weitgehend ungeklärt. Es ist allerdings bekannt, daß atrophische bzw. dystrophische Muskelfasern eine Reihe histologisch und physikalisch faßbare Veränderungen zeigen (17, 16, 30), die auf derartige Zustandsveränderungen von Muskelproteinen zurückgeführt werden müssen. Sehr interessant sind auch Untersuchungsergebnisse von Whorton und Mitarb. (78), wonach sich spektrophotometrisch keine Unterschiede zwischen fetalem Methämoglobin und Myoglobin und dem des Skelettmuskels erwachsener Patienten mit DMP feststellen lassen. Diese Autoren wiesen auf die Möglichkeit hin, daß die DMP als molekulare Erkrankung, ähnlich wie bestimmte Anomalien des Hämoglobins, als angeborene Fehlleistungen des Stoffwechsels anzusehen sind.

Als weiterer pathogenetischer Faktor der DMP käme, neben den bereits erwähnten Dephosphorylierungsprozessen und einer sekundär gesteigerten Permeabilität, auch eine Aktivierung proteolytischer Enzyme in Frage. Koszcka und Miller (38) fanden im Rattenskelettmuskel ein bei einem pH von 8,5—9,0 wirksames proteolytisches Ferment, das Albumin oder Muskelprotein als Substrat benötigt. Dieses Enzym wird durch Cystein, Glutathion und Eisenionen aktiviert und durch Mg-, Ca- sowie Zn-Ionen gehemmt. Im gleichen Sinne spricht die Beobachtungstatsache, daß der Eiweißumsatz in der Muskulatur dystrophischer Mäuse beschleunigt ist, wobei der Katabolismus insbesondere in myofibrillären und sarkoplasmatischen Proteinen überwiegt (63). Diese katabolen Enzyme, auch lysosomale Fermente genannt, sind im gesunden Muskel an Lysosomen gebunden. Bei dystrophischer Muskulatur kommt es zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Aktivierung etwa des Kathepsin und der sauren Ribonuklease

(67). Auch die Nukleotidaseaktivität ist, wie bereits angedeutet, erhöht (5, 62).

Coleman und Ashworth (13) fanden gegenüber gesunden Mäusen bei dystrophischen Tieren einen Anstieg der DNS/g Muskel um 60% und der RNS um 40%. Der Glycin-I-C-14-Stoffwechsel war in dem erkrankten Muskelgewebe deutlich beschleunigt, der Glukoseumsatz in der Leber kranker Mäuse reduziert. Im Gegensatz hierzu fand Kitiyaraka (36) keinen Anstieg der DNS im Skelettmuskel dystrophischer Mäuse, wohl aber eine vermehrte Aufnahme von P 32 in die nukleären und sarkoplasmatischen Ribonukleinsäuren des Muskelgewebes.

Die im Rahmen derartiger kataboler Vorgänge entstehenden Aminosäuren, es kommen hierfür offenbar ausschließlich Kationen-Aminosäuren, wie etwa Lysin und Arginin, in Frage, scheinen eine wesentliche Bedeutung bzgl. der intrazellulären Kaliumbindung zu besitzen, wobei Levinsky, Tyson, Miller und Relman (44) einen kompetitiven Mechanismus zwischen Kalium und den erwähnten Aminosäuren auf die Zellmembran für möglich halten.

Schließlich wurde die Rolle des Vitamin **E** im Tierversuch bzgl. der Pathogenese von Muskelerkrankungen verschiedentlich diskutiert. Physiologischerweise scheint dem L-Tokopherol in einem begrenzten Umfang eine gewisse Bedeutung im Stoffwechsel zuzukommen. So setzt es den Sauerstoffgehalt in den Geweben herab, beeinflußt den Kohlehydratumsatz, sowie das Zwischenhirn-Hypophysensystem mit sekundären Änderungen des Wasser- und Fetthaushaltes.

Die biologische Funktion von Vitamin **E** auf die Cytochromreduktase ist von einigen Autoren recht unterschiedlich beurteilt worden. Donaldson und Nason (21, 5) konnten z. B. nachweisen, daß einige Enzympräparate durch Gaben von Tokopherol akti-

viert wurden. Dagegen beobachteten Crowin und Schwarz (19), daß die Aktivität der Diphosphopyridinnukleotidcytochrom-C-Reduktase der Lebermitochondrien und Mikrosomen bei Ratten mit Vitamin-E-freier Diät völlig unverändert blieb. Pollard und Bieri (58) gelang der Nachweis, daß in alternden Enzympräparaten aktivitätshemmende Produkte entstehen, die auf die Cytochromreduktase einwirken. Tokopherol und andere hydrolysierbare Verbindungen, wie Naphtotokopherol, reaktivieren solche Enzyme, in dem sie die hemmenden Stoffe in ihrer Wirkung verdrängen. Auf diese Weise konnte unter anderem der hemmende Effekt des Dibenzolperoxyd auf das Enzym DPNH-cytochrom-C-reduktase in der respiratorischen Kette des Muskels mit Tokopherol und anderen antioxydablen Substanzen, wie Santoquin, völlig aufgehoben werden.

In Arbeiten von Sprenger und Bonetti (64, 9) wurde der Vitamin-E-Mangeleffekt auf die Muskelproteine beschrieben. Man beobachtete einen Anstieg des kollagenen Stickstoff mit einem graduellen Absinken von Myosin und Actomyosin bei Meerschweinchen nach Vitamin-E-freier Nahrung. Bender (6) konnte an Hand von Experimenten mit Nitrogenfraktionen eine signifikante Änderung der kontraktilen und kollagenen Komponente am Gastrocnemius-Muskel des Meerschweinchens nachweisen. Nach 30 Tagen Vitamin-E-freier Diät wurde bei den Versuchstieren eine signifikante Differenz zwischen kontraktiler (— 6,3%) und kollagener (+ 4,7%) Fraktion beobachtet. Untersuchungen am M. masseter ergaben eine signifikante Änderung der Kollagenfraktionen, während die Sarkomplasmafraktion beider Muskel nach 20—30 Tagen Vitamin-E-freier Diät unverändert blieb. Eine Tokopherolmedikation normalisierte den Kollagenbestand der Muskulatur. Unter einer Vitamin-E-Applikation konnte ferner eine Erhöhung

der kontraktilen Muskelelemente beobachtet werden. Vitamin-E-Mangel führt bei Kaninchen zu einer massiven Erhöhung der Kathepsinaktivität im Muskelgewebe (77), wobei durch Transpeptidation Polypeptide hydrolysiert werden.

Gleichzeitig werden auch charakteristische Peptidasen der Muskulatur, wie etwa Glycyl-L-Leucin und Glycylglycin-Dipeptidasen in Abhängigkeit von Co-Ionen aktiviert. Es wurde daher angenommen, daß der Muskelproteinkatabolismus bei Vitamin-E-Mangel auf einer reversiblen Aktivitätszunahme des peptidkatalysierenden Enzymsystems beruht.

Die bei nutritivem Vitamin-E-Mangel im Tierversuch beobachtete Muskeldystrophie ist durch erhebliche Kreatinurie bei vermindertem Kreatinin im Harn, sowie erniedrigtem Kreatinspiegel in der Skelettmuskelzelle gekennzeichnet. Gerber (27) diskutiert die Möglichkeit, daß bei Tieren mit Vitamin-E-Mangel bei normaler Kreatininsynthese die Aufnahme des Kreatin in die Muskelzelle gestört ist. Er führt dies auf eine Änderung der Zellpermeabilität zurück. Während die Veränderungen der peptidkatalysierenden Enzyme bei Vitamin-E-Mangel reversibel zu sein scheinen, konnte nach Applikation von Selen, Alpha-Tokopherol bzw. Vitamin-E-haltiger Nahrung das Krankheitsbild nur geringfügig verbessert werden, jedoch zeigte sich keine Normalisierung. Die degenerativen Muskelzellschädigungen blieben bei den Kaninchen unbeeinflußt.

Rosenkranz und Laferte (60) unternahmen Versuche mit spezifischen Fermenten, wie Lactatsuccinatdehydrogenasen, um an Hand von unterschiedlichen Aktivitäten dieser reduzierenden Enzymsysteme einen gemeinsamen auslösenden Faktor der nutritiven Vitamin-E-Mangel-Muskeldystrophie einerseits und der menschlichen DMP zu eruieren. Er kam hierbei zu der Schlußfolgerung, daß diese

Krankheitsbilder in ihrer histologisch pathologischen Ähnlichkeit auf einer biochemischen Störung an differenten Stellen beruhen, bei gemeinsamem biochemischen Weg oder Zyklus. Wenn man von den symptomatischen, myasthenischen, bzw. myopathischen Syndromen absieht, wie sie im Gefolge bestimmter Endokrinopathien oder Stoffwechselerkrankungen vorkommen können, so sind ätiologisch hereditäre Faktoren, wie die bereits erwähnten Genanomalien, für das Zustandekommen der primären Myopathien Voraussetzung (vgl. 5b).

Gewisse Störungen des Energiestoffwechsels, wie etwa die erhöhte Aktivität von Dephosphorylasen im Bereich des Muskels, könnten somit primär auf einer gestörten Fermentinduktion durch die erwähnte Genanomalie beruhen. Die zahlreichen morphologischen, funktionellen und metabolischen Veränderungen des Muskels, also die Änderungen der Permeabilität, des Elektrolytgleichgewichtes, des Membranpotentials, der energetischen Prozesse der Zelle, der proteolytischen Aktivität sowie des Vitamin-E-Stoffwechsels, um nur einige zu nennen, wären als sekundäre Phänomene einer hereditären Prädisposition anzusehen. Das Manifestwerden, die Intensität und der Verlauf der diskutierten Myopathien können jedoch von zusätzlichen exogenen und endogenen Faktoren abhängig sein. Ist der primäre Genschaden tiefgreifend, so steht zu erwarten, daß bereits ohne expositionelle Einflüsse (nutritive Schäden wie Vitamin-E-Mangel, Traumen, hormonelle Dysfunktionen etc.) das jeweilige Krankheitsbild in voller Ausprägung manifest wird. Diese Einflüsse gewinnen jedoch dann pathogenetisch Bedeutung, wenn bei ungenügender Penetranz der genetisch verankerten Merkmale die Erkrankung latent geblieben ist, oder sich noch im Zustand der Kompensation erhalten ließ. Einerseits würden sich die

häufiger zu beobachtenden Spätformen primärer myopathischer Krankheitsbilder hierdurch zwanglos erklären. Andererseits wird der günstige Effekt verschiedener therapeutischer Maßnahmen mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus ebenfalls durch diese Konzeption verständlich. Es wird aber zugleich auch offenbar, daß die therapeutischen Bemühungen bei einer hereditären Erkrankung nur symptomatisch bleiben können. Im gleichen Sinne sind auch die von uns berichteten günstigen Resultate einer kombinierten Glukokortikoid-Anabolika-Tokopherol-Therapie (11) zu deuten, über deren Problematik an anderer Stelle noch ausführlich berichtet wird.

Literatur

(1) Aebi, U,- R. Richterich, H. Stillhard, J. P. Colombo, E. Roni: Helvet. Paediat. Acta **16,** 543 (1961). — (2) Asakura Sho, Oosawa Fumio: Arch. Biochem. Biophys. **87,** 273 (1960). — (3) Baird, G. D., S. V. Perry: Biochem. J. **77,** 262 (1960). — (4) Barany, M., K. Barany: Biochem. Biophys. Acta **41,** 204 (1960). — (5a) Beckett, B., G. H. Bourne: Nature **179,** 771 (1957). — (5b) Beckmann, R.: Ärztl. Forsch. **17,** 20 (1963). — (6) Bender, A. D., D. D. Scottellius, B. A. Scollelliujs: Science Exp. Biol. Med. **102,** 362 (1959). — (7) Birks, R.: Nature **184,** 1507 (1959). — (8) Blum, J. J.: Arch. Biochem. Biophys. **87,** 104 (1960). — (9) Bonetti, E., R. Aloisi, P. Mercuri: Experimentia **8,** 69 (1952). — (10) Brahms, J., J. Brenzer: Arch. Biochem. Biophys. **95,** 219 (1961). — (11) Braunhofer, J., L. Zicha, P. Winter: Med. Welt **11,** 509 (1961). — (12) Cohn, M., T. R. Hughes: J. Biol. Chem. **237,** 176 (1962). — (13) Coleman, D. L., M. E. Ashworth: Americ. J. Physiol. **197** (1959). — (14) Coleman, D. L.: Arch. Biochem. Biophys. **94** (1961). — (15) Colombo, J. P., G. H. Glaser: Klin. Wschr. **40,** 37 (1962). — (16) Conrad, J. T., G. H. Glaser: Arch. Neurol. **5,** 46 (1961). — (17) Cori, O., F. Marcus, A. Cori: Nature **194,** 476 (1962). — (18) Creutzfeld, O. D.: Fortschr. Neurol. Psch. **29,** 529 (1961). — (19) Crowin, L. M., K. J. Schwarz: Biol. Chem. **234,** 191 (1959). — (20) Dische, Z., D. Iglas: Arch. Biochem. Biophys. **93,** 201 (1961). — (21) Donaldson, K. G., A. Nahson, R. H. Garret: J. Biol. Chem. **233,** 572 (1958). — (22) Dreyfus, J. C., G. Schapira: Klin. Wschr. **40,** 373 (1962). — (23) Dubuisson: M. Exptl. Amr. Biochem. Med. **9,** 1 (1948). — (24) Fitch, O. D., J. S. Dinning: Nature **187,** 421 (1960). — (25) Furth, J. J., H. Hurwtz, R. Krug, M. Alexander: J. Biol. Chem. **236,** 3317 (1961). — (26) Geer, E. G., P. L. Geer, J. R. Miller, D. Derry, C. Nichol: Canad. J. Biochem. Physiol. **40** (1962). — (27) Gerber, G. B., T. R. Koszalka, V. M. Emmel: Amer. J. Physiol. **202** (1962). — (28) Gilmour, D.: Nature **4721,** 295 (1960). — (29) Goebel, H.: Der Nervenarzt **34,** 23 (1963); Fortschr. Neurol. Psych. **30,** 529 (1962) (DD. Probl. d. DMP. — (30) Henriksson, K. G.: Hordisk Medicin **63,** 1 (1960). — (31) Holtzer, A., Tung-Yue, Wang, M. E. Noeklen: Biochem. Biophys. Acta **42,** 453 (1960). — (32) Johnson, P., H. R. Landolt: Paraday Society Discussion **11** (1951). — (33) Johnson, P., H. R. Landolt: Nature **165,** 430 (1950). — (34) Kay, C. M., F. Pabst: J. Biol. Chem. **237** (1961). — (35) Kita-

gawa, S., J. Yoshimura, Y. Tonomura: J. Biol. Chem. **3,** 902 (1961). — (36) Kitiyaka, A.: Arch. Patho. **71,** 579 (1961). — (37) Kong, T., S. P. Colowick: Arch. Biochem. Biophys. **93,** 520 (1961). — (38) Koszalka, Th. R., L. L. Miller: J. Biol. Chem. **235,** 665 (1960). — (39) Krise, G. M., C. M. Williams: Amr. J. Physiol. **196,** 1352 (1959). — (40) Kuhl, W. J., R. M. Dowben: J. Clin. Endocrin. Metabol. **21,** 1592 (1961). — (41) Kuhn, E., H. G. Stehlein, W. Stein: Klin. Wschr. **40, 744** (1962). — (42) Kuhn, E.: Endocrinologie **41,** 154 (1961). — (43) Kuhn, E.: Endocrinologie **41,** 308 (1961). — (44) Levinsky, N. G., I. Tyson, R. Miller: J. Clin. Investigation **41,** 480 (1962). — (45) Leyburn, P., J. N. Walton: J. Neurol. **23,** 119 (1960). — (46) Linnane, A. E., E. Titchener: Biochem. Biophys. Acta **39,** 469 (1960). — (47) Morales, M. F., K. Hotta: J. Biol. Chem. **7,** 1979 (1960). — (48) Morrison, J. F., W. Sullivan, A. Ogston: Bioch. Biophys. Acta **52,** 82 (1961). — (49) Morrison, J. F., M. D. Doherty: Biochem. **79,** 433 (1961). — (50) Nannings, I. B.: Bioch. Biophys. Acta **54,** 330 (1961). — (51) Nanninga, L. B.: Bioch. Biophys. Acta 338 (1961). — (52) Nanninga, L. B.: Arch. Biochem. Biophys. **96,** 51 (1962). — (53) Nason, A., I. R. Lehmann: Science **122,** 19 (1955). — (54) Noda, H., K. Maruyama: Bioch. Biophys. Acta **41,** 393 (1960). — (55) Noda, H., S. Ebashi: Bioch. Biophys. Acta **41,** 386 (1960). — (56) Norris, F. H.: Electroenceph. Clin. Neurophysiol. **14,** 197 (1962). — (57) Packer, L., A. L. Tappel: J. Biol. Chem. **235,** 525 (1960). — (58) Pollard, C. J., J. G. Bieri: J. Biol. Chem. **235** (1960). — (59) Richterich, N., E. Gautier, W. Egli, E. Rossi: Klin. Wschr. **39,** 346 (1961). — (60) Rosenkrantz, H., R. O. Laferte: Arch. Biochem. Biophys. **89,** 173 (1960). — (61) Schmid, R., L. Hammker: England J. Med. **264,** 223 (1961). — (62) Schubert, J. R., O. P. Muth: Society Exper. Biol. Med. **104,** 568 (1960). — (63) Simon, E. J., Ch. Gross, I. Lessel: Arch. Biochem. Biophys. **96,** 41 (1962). — (64) Spenger, H. C., S. Morgulis, V. M. Wieder: J. Biol. Chem. **120,** 257 (1957). — (65) Stern, I. R., M. J. Coon, Del-Campillo, Schneider: Biol. Chem. **221,** 15 (1956). — (66) Stur, O.: Sonderdruck N.-Österreich Kinderklin. **4,** 295 (1959). — (67) Tappel, A. L., H. Zalkin, K. A. Caldwell, I. D. Desal, S. Shibko: National Institutes of Health RG-5759. — (68) Thomson, W. H. S., P. Leyburn, J. N. Walton: British Med. J. 1276 (1960). — (69) Tonumura, Y., S. Kitagawa: Bioch. Biophys. Acta **40** (1960). — (70) Tonumura, L., F. Morita: J. Research Institute **7** (1959). — (71) Tonzetich, I., Morley, R. Kare: Arch. Biochem. Biophys. **86,** 195 (1960). — (72) Ulb Recht, M., N. Grubhofer, F. Jaisle, S. Walter: Bioch. Biophys. Acta **45,** 443 (1960). — (73) Villar-Palsi, C., J. Larner: Arch. Biochem. Biophys. **86,** 61 (1960). — (74) Walter, J. B.: J. Biol. Chem. **235,** 2357 (1960). — (75) Walker, J. B.: J. Biol. Chem. **236,** 493 (1961). — (76) Wedin, I.: Särtrych ur Med. **65,** 809 (1961). — (77) Weinstock, I. M., A. D. Goldrich, A. T. Milhorat: Exper. Biol. Med. **91,** 302 (1956). — (78) Whorton, C. M., P. Hudgins, J. Conners: England J. Med. **265,** 1242 (1961). — (79) Wilson, J., K. Guthe: Arch. Biochem. Biophys. **95,** 375 (1961). — (80) Yagi, K., L. Noda: Bioch. Biophys. Acta **43,** 249 (1960). — (81) Yasui, T., Y. Hashimoto, Y. Tonomura: Arch. Biochem. Biophys. **87,** 55 (1960). — (82) Yunis, A. A., E. H. Fischer, E. Krebs: J. Biol. Chem. **235,** 3163 (1960).

Copyright by F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart. — Der Verlag behält sich alle Rechte, besonders die des Nachdruckes, der Vervielfältigung und der Übersetzung, vor.

Lebenslauf

Am 22. November 1936 wurde ich als Sohn des Baurats Josef Scheurer und seiner Ehefrau Aloisia Scheurer, geb. Wirth, in Berlin geboren. Während der Evakuierung in Schluchtern bei Heilbronn besuchte ich von 1943 bis 1944 die erste Volksschulklasse. Von 1946 bis 1949 war ich Schüler der Volksschule in Mannheim-Käfertal. Im Herbst 1949 wurde ich in das Realgymnasium der Albertus-Magnus-Schule in Viernheim aufgenommen, an der ich 1958 meine Reifeprüfung ablegte. Darauf begann ich im Sommersemester 1958 mit dem Medizinstudium an der Ruprecht-Karl-Universität in Heidelberg und bestand dort im Februar 1959 den ersten Teil und 1960 im Oktober den zweiten Teil der ärztlichen Vorprüfung. Seit dem Wintersemester 1960/61 bin ich an der hiesigen Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen immatrikuliert und befinde mich im sechsten klinischen Semester und beabsichtige nach dem Sommersemester 1963 das medizinische Staatsexamen in Erlangen abzulegen.